

Hermesdorf, Gerd

Diss. Mainz

1985

Aus dem Physiologischen Institut
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Abteilung für Angewandte Physiologie

DIE pH-PCO₂-BEZIEHUNG DES BLUTES BEI SCHWANGER-
SCHAFTSANÄMIE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER O₂-BINDUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Gerd Hermesdorf
aus Trier

Mainz 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0111

Dekan: Professor Dr. med. Dr. med. dent. W. Ketterl

1. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. J. Grote

2. Gutachter: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. G. Thews

Tag der Promotion: 8. Mai 1985

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	
	1. Untersuchungsmaterial	4
	2. Untersuchungsmethoden, Auswertung der Ergebnisse	5
III.	ERGEBNISSE	9
IV.	DISKUSSION	16
V.	ZUSAMMENFASSUNG	21
VI.	LITERATUR	23

- I. INTRODUCTION
- II. THEORY
- III. EXPERIMENT
- IV. DISCUSSION
- V. CONCLUSION
- VI. REFERENCES

. EINLEITUNG

Im Verlauf der Schwangerschaft nimmt das Plasmavolumen von ca. 1250 bis 1500 ml zu und erreicht einen Maximalwert von etwa 4000 ml in der 34. Schwangerschaftswoche (Lange und Dynesius, 1973). Trotz erheblicher Steigerung der Erythropoese, etwa ab der 16. Schwangerschaftswoche (Fleming, 1965), die zu einer Erhöhung des Erythrozytenvolumens im Blut von im Mittel 1400 ml bei nichtschwangeren Frauen auf 1450 ml in der 20. Schwangerschaftswoche, 1550 ml in der 30. Schwangerschaftswoche und 1650 ml am Ende der Schwangerschaft führt (Hyttén und Leitch, 1971), tritt im Verlauf der normalen Schwangerschaft eine Abnahme des Hämatokritwertes, der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes auf (Good et al., 1973; Fleming, 1975). Die niedrigsten Werte für die drei Funktionsparameter des Blutes, die bei gesunden, nicht anämischen Schwangeren bestimmt wurden, betrugen $31 \text{ ml} \cdot \text{dl}^{-1}$ für den Hämatokritwert, $3,7 \cdot 10^6 \cdot \mu\text{l}^{-1}$ für die Erythrozytenzahl und $1,0 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ für den Hämoglobingehalt (Good et al., 1973).

Neben den Veränderungen des Blutvolumens, des Hämatokritwertes und des Hämoglobingehaltes treten im Verlauf der Schwangerschaft charakteristische Änderungen des Säure-Basen-Status auf, die auf eine veränderte Atmungsregulation zurückgeführt werden müssen, aber auch als direkte Folge der Hypervolämie anzusehen sind. Von zahlreichen Autoren wurde nachgewiesen, daß während der Schwangerschaft im arteriellen Blut der CO_2 -Druck abnimmt und am Ende der Schwangerschaft Werte unter 30 mm Hg (4,0 kPa) erreicht (Döring und Loeschke, 1947; Sjöstedt, 1962; Lucius et al., 1970; Hyttén und Leitch, 1971; Pozsonyi und Csornai, 1975; Lim et al., 1976). Für die zugehörigen pH-Werte des Plasmas wurden unterschiedliche Werte angegeben. Während Lucius

et al. (1970) im Mittel bei 28 Schwangeren einen Plasma-pH-Wert des arteriellen Blutes (A. brachialis) von 7,47 bestimmten, geben Pozsonyi und Csornai (1975) für Blutproben aus der A. femoralis einen Mittelwert von 7,44 (2. Trimester) und für Kapillarblutproben aus der hyperämisierten Fingerbeere für das 1., 2. und 3. Trimester der Schwangerschaft Werte von 7,40, 7,43 und 7,42 an. Der Vergleichswert für das Kapillarblut von Nichtschwangeren betrug 7,40. Nach den Ergebnissen von Lucius et al. (1970) tritt im Verlauf der Schwangerschaft eine leichte, fortschreitende Abnahme des Standard-Bikarbonatwertes auf, ein Befund, der auf eine Teilkompensation der bestehenden respiratorischen Alkalose hinweist.

Die während der Schwangerschaft auftretenden Veränderungen der verschiedenen Funktionsparameter des Blutes, insbesondere der Hämoglobingehalt, können die genannten Grenzen weit überschreiten. Es kann eine ausgeprägte Anämie auftreten, deren unmittelbare Folge die Einschränkung des Atemgastransportes im Blut und des Atemgaswechsels in der Plazenta mit der Gefahr einer ungenügenden O₂-Versorgung des Feten bei gleichzeitig ungenügendem CO₂-Abtransport ist. Da bisher der CO₂-Transport und die Einstellung des Säure-Basen-Status im mütterlichen Blut bei erniedrigtem Hämoglobingehalt nicht systematisch untersucht wurden, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Einfluß einer Schwangerschaftsanämie auf die CO₂-Bindung im Blut der Mutter zu ermitteln. An Blutproben von 29 Schwangeren mit einem Hämoglobingehalt $< 12\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$ wurde die Abhängigkeit zwischen dem CO₂-Druck und dem pH-Wert bestimmt, und die zugehörigen pH-log PCO₂-Äquilibrierungskurven dargestellt.



Da die Untersuchungen im vollständig oxygenierten und im vollständig desoxygenierten Blut durchgeführt wurden, ermöglichen sie außerdem einen Einblick in die Wechselbeziehungen zwischen der O_2 -Bindung und dem Säure-Basen-Status. Zusätzlich wurde in den Blutproben die Konzentration von 2.3-Diphosphoglycerat (2.3-DPG) und ATP bestimmt. Für beide organischen Phosphatverbindungen wurden bei zahlreichen Anämieformen und im Verlauf einer normalen Schwangerschaft erhöhte Konzentrationen im Blut festgestellt (Eaton und Brewer, 1968; Valeri und Portier, 1969; Torrance et al., 1970; Rörth und Bille-Brahe, 1971; Good et al., 1973; Bauer, 1974; Mac Lennan et al., 1976; Macdonald und Macdonald, 1977; Bille-Brahe und Rörth, 1979). Da mit diesen Veränderungen die Konzentration impermeabler Pufferanionen in den Erythrozyten zunimmt, und an der Zellmembran ein neues Donnan Gleichgewicht eingestellt wird, muß unter diesen Voraussetzungen mit Einflüssen auf die CO_2 -Bindung im Blut und die Einstellung des Säure-Basen-Gleichgewichtes gerechnet werden.



II. METHODIK

1. Untersuchungsmaterial

Die Untersuchungen wurden an Blutproben mit einem Hämoglobingehalt $< 12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ von 29 Schwangeren, die zu Vorsorgeuntersuchungen die Ambulanz der Universitäts-Frauenklinik Mainz aufsuchten, durchgeführt. Hinweise auf Erkrankungen, die zu Veränderungen des Säure-Basen-Status im Blut führen oder Ursache einer Anämie sind, bestanden bei keiner der Patientinnen. Ausgeschlossen von den Untersuchungen wurden Schwangere, bei denen in den letzten sechs Monaten vor der Blutentnahme eine Bluttransfusion erfolgt war. Am Tage der Untersuchung lag die Schwangerschaftsdauer zwischen der 24. und 41. Woche. Mehrfachuntersuchungen im Verlauf der Schwangerschaft waren nur in Einzelfällen möglich, da nach Feststellung der Anämie in der Regel therapeutische Maßnahmen eingeleitet wurden, die in den meisten Fällen zu einer Normalisierung des Hämoglobingehaltes führten. Das mittlere Lebensalter der Patientinnen betrug 23 Jahre, die jüngste war 18 Jahre, die älteste 36 Jahre alt.

Die nach Punktion einer Ellenbogensvene gewonnenen Blutproben wurden durch die Zugabe von Heparin ungerinnbar gemacht (ca. 50 I.E. Heparin pro ml Blut) und bis zum Abschluß der Untersuchung bei 4°C aufbewahrt. Wie durch Vergleichsmessungen nachgewiesen werden konnte, bleibt eine Heparinzugabe in der angegebenen Dosierung ohne nachweisbaren Einfluß auf den Säure-Basen-Status der Proben (s. Siggaard-Andersen, 1974). Die Abnahme des pH-Wertes im Plasma bei Lagerung von Blutproben im Eiswasserbad beträgt während der ersten Stunden nach der



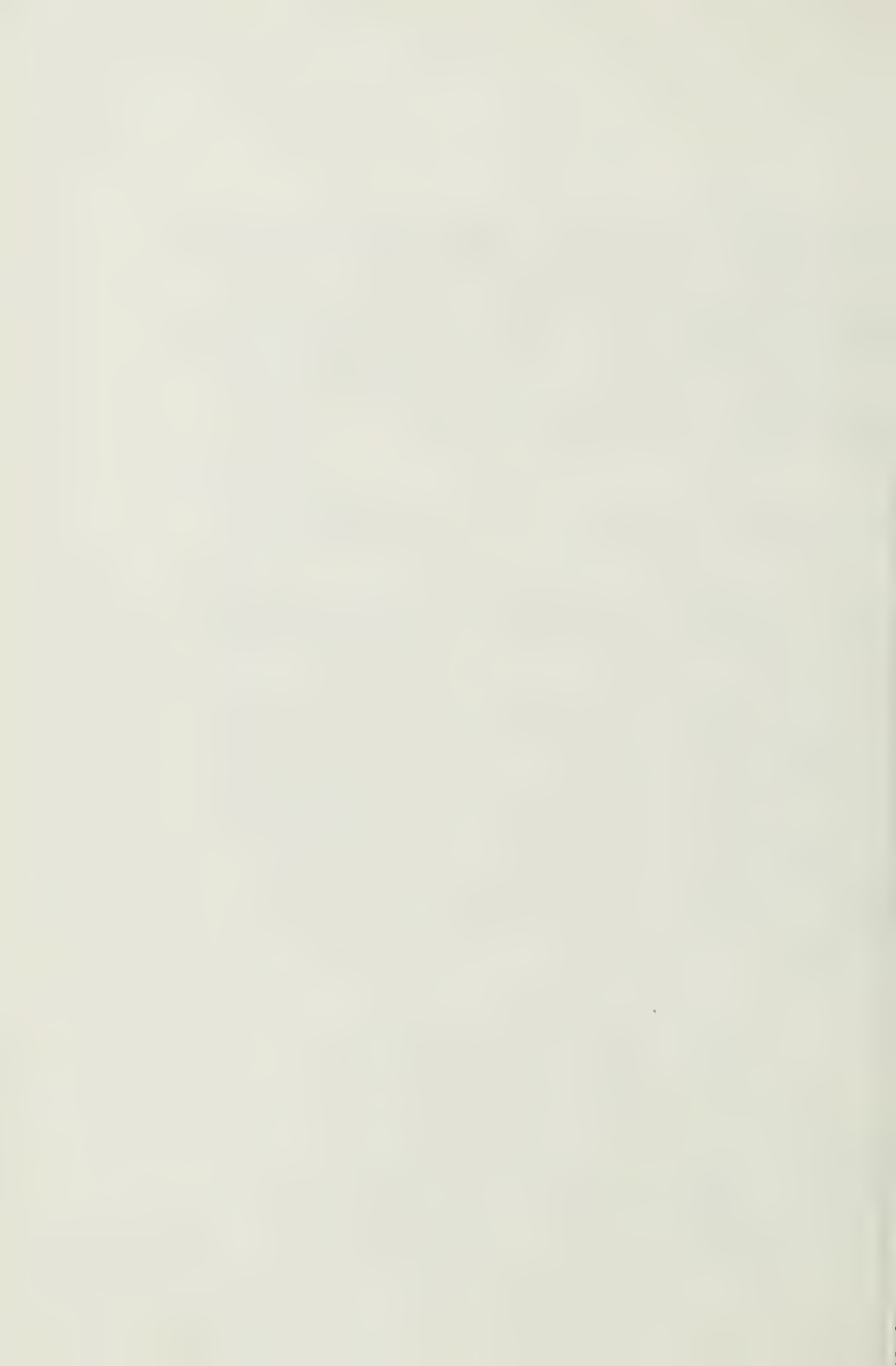
Blutentnahme ca. 0,0001 pro Stunde (Maas und v.Heijst, 1961; Kelman et al., 1966; Siggaard-Andersen, 1974). Da die Untersuchungen ca. 30 Minuten nach der Blutentnahme begannen, und die letzten Messungen nach 3 Stunden abgeschlossen waren, blieben die durch den Zellstoffwechsel hervorgerufenen Änderungen des Säure-Basen-Status vernachlässigbar klein.

2. Untersuchungsmethoden, Auswertung der Ergebnisse

Der Hämoglobingehalt der Blutproben wurde photometrisch nach der Cyanhämiglobinmethode bestimmt, ihr Hämatokritwert wurde durch Zentrifugieren von Mikroproben ermittelt.

Die Abhängigkeit des pH-Wertes im Plasma vom CO_2 -Druck des Blutes wurde bei 37°C unter den Bedingungen vollständiger Oxygenierung bzw. Desoxygenierung des Hämoglobins nach der Mikromethode von Astrup und Siggaard-Andersen (Astrup, 1956; Astrup et al., 1960; zusammenfassende Darstellung: Siggaard-Andersen, 1974) untersucht. Es wurden folgende nach dem Verfahren von Scholander (1947) analysierte Äquilibriergasgemische benutzt:

- | | |
|----|--|
| I | 1. $\text{CO}_2 = 4,7 \text{ ml} \cdot \text{dl}^{-1}$, Rest O_2 |
| | 2. $\text{CO}_2 = 5,9 \text{ ml} \cdot \text{dl}^{-1}$, Rest O_2 |
| | 3. $\text{CO}_2 = 8,9 \text{ ml} \cdot \text{dl}^{-1}$, Rest O_2 |
| II | 1. $\text{CO}_2 = 4,6 \text{ ml} \cdot \text{dl}^{-1}$, Rest N_2 |
| | 2. $\text{CO}_2 = 5,8 \text{ ml} \cdot \text{dl}^{-1}$, Rest N_2 |
| | 3. $\text{CO}_2 = 7,7 \text{ ml} \cdot \text{dl}^{-1}$, Rest N_2 . |



Die Blutproben (30 - 50 μ l) wurden 5 Minuten im Tonometer nach Astrup (Radiometer Copenhagen: Astrup Mikro-tonometer AMT 1a) mit den wasserdampfgesättigten CO_2 -, O_2 - und CO_2 - N_2 -Gemischen äquilibriert. Die anschließende pH-Bestimmung erfolgte mit pH-Kapillarelektroden (Radiometer Copenhagen Mikro-Elektroden Unit E 502 1a + PHM 27), die mit NBS-Phosphatpuffern (Bates, 1973) geeicht wurden. Das erste Meßergebnis unmittelbar nach einer Eichung blieb unberücksichtigt, wenn es von den übrigen Ergebnissen abwich und damit eine unvollständige Reinigung des Probenraumes anzeigte. An der einzelnen Blutprobe wurden bei jeder der 6 Versuchsbedingungen ca. 12 bis 20 Messungen des pH-Wertes im Plasma durchgeführt.

Da bei konstanter O_2 -Sättigung im CO_2 -Druckbereich zwischen etwa 2,666 kPa und 9,333 kPa (20 - 70 mmHg) im Blut eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem $\log \text{PCO}_2$ und dem pH-Wert besteht (zusammenfassende Darstellungen s. Siggaard-Andersen, 1974; Brodda, 1975), wurden mit Hilfe der direkt bestimmten Werte die Regressionsgleichungen für die $\log \text{PCO}_2$ -pH-Beziehung in den einzelnen Proben berechnet. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen -0,998 und -1,0. Nach Übertragung der $\log \text{PCO}_2$ -pH-Wertepaare in das Säure-Basen-Nomogramm nach Siggaard-Andersen (1962) konnten diesem die zugehörigen Daten für die weiteren Parameter des Säure-Basen-Status entnommen werden.

Um die Größe des Haldane-Effektes in den anämischen Blutproben charakterisieren zu können, wurde die Differenz der Plasma-pH-Werte des desoxygenierten und des oxygenierten Blutes ($\Delta \text{pH}_{\text{deox-ox}}$) und der Haldane-Koeffizient



$$\left(\frac{dcHbH}{dcHbO_2}\right)_{pH, PCO_2} = - \left(\frac{dcB'}{dcHbO_2}\right)_{pH, PCO_2}$$

bei $PCO_2 = 5,333 \text{ kPa (40 mmHg)}$ bestimmt. Unter den genannten Bedingungen entspricht die Basenkonzentrationsänderung (dcB'), die nötig ist, um den pH-Wert des Plasmas während der Oxygenation des Blutes konstant zu halten, der Differenz der für die einzelnen Proben bei 0 und 100 % O_2 -Sättigung ermittelten Pufferbasenkonzentrationen oder BE-Werte (Siggaard-Andersen und Salling, 1971). Die Konzentration des O_2 -bindenden Hämoglobins wurde aus den direkt gemessenen Werten für die Gesamthämoglobinkonzentration unter Berücksichtigung der unter Normalbedingungen zu erwartenden mittleren Konzentration von CO-Hämoglobin und Methämoglobin berechnet. Bei Nichtrauchern beträgt der Anteil beider Hämoglobinverbindungen an der Gesamtkonzentration des Hämoglobins je ca. 1 - 2 %. Bei Rauchern ist mit einem Anstieg des CO-Hämoglobinsanteils auf ca. 2 - 4 % zu rechnen (Van Slyke et al., 1946; Astrup et al., 1966; Bärtschi et al., 1970). Für das Molekulargewicht des monomeren Hämoglobins wurde der Wert 16 114 angenommen (Braunitzer et al., 1964).

Zur enzymatischen Bestimmung der 2,3-DPG-Konzentration in den Erythrozyten, der Konzentration von anorganischem Phosphat im Plasma und der ATP-Konzentrationen des Blutes wurden Boehringer-Test-Kombinationen verwendet (Zilversmit und Davis, 1950; Jaworek et al., 1974; Michal, 1974). In Einzelfällen wurde die Konzentration des anorganischen Phosphats im Plasma zusätzlich nach der Methode von Gerlach und Deuticke (1963) gemessen.



Die verschiedenen Untersuchungsergebnisse wurden nach der Größe der Hämoglobinkonzentration der Blutproben in 2 Gruppen geteilt. Die Gruppe I umfaßt die Daten von 10 Proben mit einer Hämoglobinkonzentration zwischen 9,1 und 10,5 g · dl⁻¹. In der Gruppe II sind die Befunde von 19 Blutproben mit Hämoglobinkonzentrationen zwischen 10,6 und 12,0 g · dl⁻¹ zusammengestellt.



III. ERGEBNISSE

Die mittlere Hämoglobinkonzentration der Gruppe I betrug $10,0 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$, die der Gruppe II $11,4 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$. Bei allen untersuchten Proben lagen der Basenüberschuß und die Standardbikarbonatkonzentration im Normalbereich (s.Tab.1),

Tabelle 1: Mittelwerte $\bar{x} \pm s_x$ für die Hämoglobinkonzentration, den Hämatokritwert, den Basenüberschuß und die Standardbikarbonatkonzentration im Blut von Schwangeren mit $\text{Hb} < 12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$.

	n	Hb ($\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$)	Hkt (%)	BE ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	St.- HCO_3^- ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)
Gruppe I	10	10,0 $\pm 0,6$	32 ± 2	-0,6 $\pm 1,0$	23,8 $\pm 0,9$
Gruppe II	19	11,4 $\pm 0,3$	35 ± 2	-0,1 $\pm 1,1$	24,4 $\pm 1,0$

Die Untersuchung der Abhängigkeit des pH-Wertes im Plasma von der Höhe des CO_2 -Druckes im vollständig oxygenierten oder desoxygenierten Blut führte in den beiden Untersuchungsgruppen zu den in der Tabelle 2 zusammengestellten Ergebnissen. Die zugehörigen log PCO_2 -pH-Äquilibriumskurven sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.



Tabelle 2: Abhängigkeit des pH-Wertes im Plasma vom CO₂-Druck des Blutes von Schwangeren mit herabgesetzter Hämoglobinkonzentration.
 Gruppe I: $n = 10$, $Hb = 10,0 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$; Gruppe II: $n = 19$, $Hb = 11,4 \cdot \text{dl}^{-1}$.
 Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x} \pm \text{sx}$.

PCO ₂ (kPa)	Gruppe I		Gruppe II	
	SO ₂ = 100 %	pH	SO ₂ = 100 %	pH
4,000	7,477 $\pm$ 0,016	7,500 $\pm$ 0,015	7,483 $\pm$ 0,016	7,512 $\pm$ 0,015
5,333	7,391 $\pm$ 0,016	7,413 $\pm$ 0,014	7,399 $\pm$ 0,017	7,427 $\pm$ 0,017
6,666	7,325 $\pm$ 0,016	7,346 $\pm$ 0,016	7,335 $\pm$ 0,018	7,361 $\pm$ 0,018
7,999	7,271 $\pm$ 0,017	7,291 $\pm$ 0,015	7,282 $\pm$ 0,019	7,307 $\pm$ 0,020



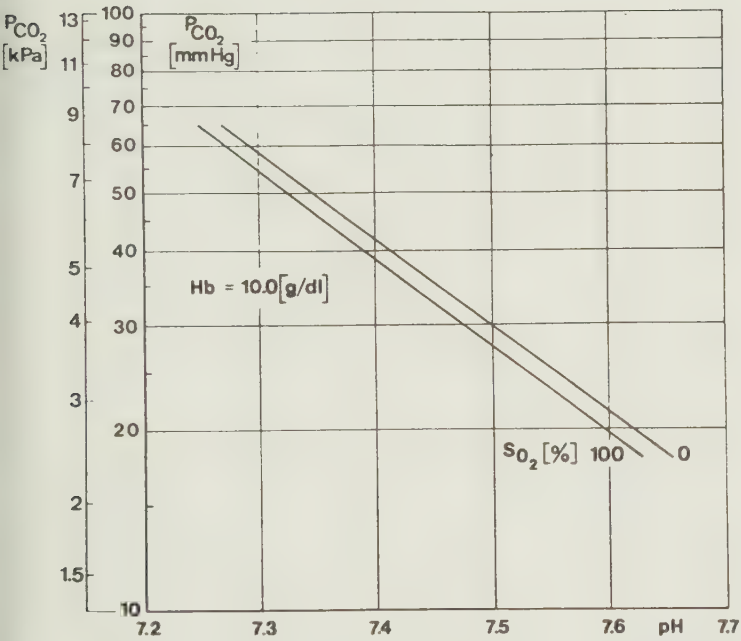


Abb. 1: pH-log PCO_2 -Äquilibrierungskurven des Blutes von Schwangeren mit einem mittleren Hämoglobingehalt von $10 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ bei $t = 37^\circ\text{C}$ und $SO_2 = 0$ bzw. 100% .



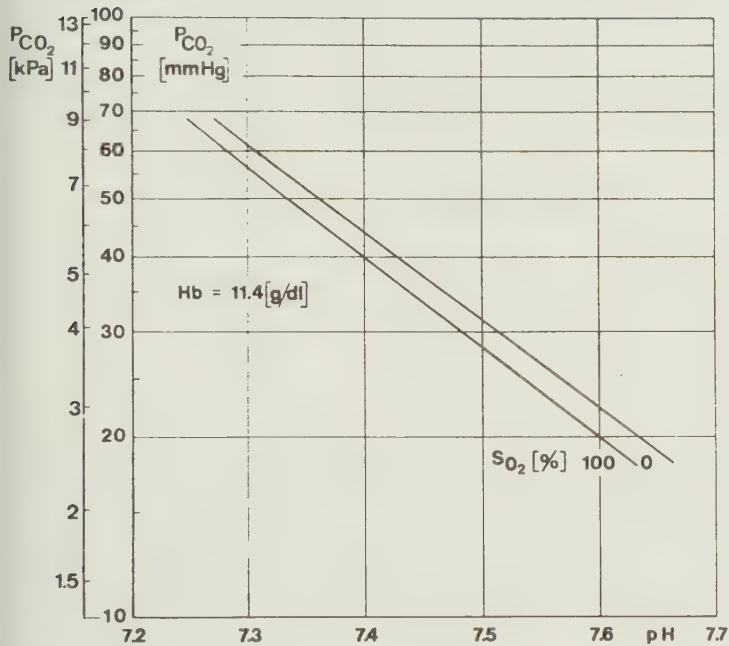


Abb. 2: pH-log PCO_2 -Äquilibriumierungskurven des Blutes von Schwangeren mit einem mittleren Hämoglobin-gehalt von $11,4 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ bei $t = 37^\circ \text{ C}$ und $SO_2 = 0$ bzw. 100% .



Im CO_2 -Druckbereich zwischen ca. 4,0 und 8,0 kPa (ca. 30 - 60 mmHg) lassen sich die bestimmten Mittelwertskurven durch folgende Gleichungen beschreiben (PCO_2 in kPa bzw. mmHg):

Gruppe I	$\log \text{PCO}_2 = -1,465 \text{ pH} + 11,557$	$(\text{SO}_2 = 100 \%)$
	$\log \text{PCO}_2 = -1,465 \text{ pH} + 12,432$	
	$\log \text{PCO}_2 = -1,440 \text{ pH} + 11,405$	$(\text{SO}_2 = 0 \%)$
	$\log \text{PCO}_2 = -1,440 \text{ pH} + 12,280$	
Gruppe II	$\log \text{PCO}_2 = -1,502 \text{ pH} + 11,838$	$(\text{SO}_2 = 100 \%)$
	$\log \text{PCO}_2 = -1,502 \text{ pH} + 12,713$	
	$\log \text{PCO}_2 = -1,475 \text{ pH} + 11,679$	$(\text{SO}_2 = 0 \%)$
	$\log \text{PCO}_2 = -1,475 \text{ pH} + 12,554$	

In den untersuchten Blutproben nahm die Steigung der Äquilibrierungskurven $-\text{dlog PCO}_2/\text{dpH}$ mit sinkender Hämoglobinkonzentration ab. In allen Fällen verliefen die im desoxygenierten Blut ermittelten Kurven flacher als die des oxygenierten Blutes; beide $\log \text{PCO}_2$ -pH-Äquilibrierungskurven einer Blutprobe konvergieren mit steigendem PCO_2 .

Die während der Oxygenation des Hämoglobins auftretende Protonenfreisetzung (Haldane-Effekt) führte bei einem konstanten CO_2 -Druck von 5,333 kPa in der Gruppe I zu einer mittleren Änderung des Plasma-pH-Wertes von 0,022. Der Wert für $\Delta \text{pH}_{\text{deox-ox}}$ der Gruppe II betrug 0,027. Für die zugehörigen Haldane-Koeffizienten wurden Mittelwerte von -0,018 und -0,019 mmol pro g Hb ermittelt (s.Tab.3).



Tabelle 3: Differenzen der pH-Werte im Plasma von desoxygeniertem und oxygeniertem Blut ($\Delta \text{pH}_{\text{deox-ox}}$) und Haldane-Koeffizient bei $\text{PCO}_2 = 5,333 \text{ kPa}$ (40 mmHg) im anämischen Blut von Schwangeren. Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x} \pm \text{sx}$

	$\Delta \text{pH}_{\text{deox-ox}}$	Haldane-Koeffizient (mmol/gHb) (mmol/mmol Hb _m)	
Gruppe I	0,022	-0,018	-0,29
	$\pm 0,003$	$\pm 0,002$	$\pm 0,03$
Gruppe II	0,027	-0,019	-0,30
	$\pm 0,005$	$\pm 0,002$	$\pm 0,04$

Die in den anämischen Blutproben von Schwangeren bestimmten Konzentrationen von 2,3-Diphosphoglycerat und ATP (angegeben in mmol pro lRBC oder mol pro mol Hb) waren gegenüber den Normalwerten gesunder nichtschwangerer Frauen gleichen Alters erhöht. Die gemessenen Konzentrationen des anorganischen Phosphats im Plasma lagen in allen untersuchten Proben im Normbereich. Die in den beiden Untersuchungsgruppen bestimmten Mittelwerte für die Konzentrationen der Phosphatverbindungen sind in der Tabelle 4 zusammengestellt.



Tabelle 4: Konzentrationen von 2,3-DPG, ATP und anorganischem Phosphat im anämischen Blut von Schwangeren.

Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x} \pm s$ und Zahl der untersuchten Proben n in Klammern.

	2,3-DPG		ATP		Pi
	(mmol/lRBC)	(mol/molHb)	(mmol/lBlut)	(mmol/lRBC)	mmol/l Plasma
Gruppe I	5,90	1,18	0,50	1,65	1,10
	$\pm 0,56$	$\pm 0,14$	$\pm 0,08$	$\pm 0,35$	$\pm 0,11$
	(23)			(11)	(11)
Gruppe II	5,56	1,09	0,51	1,46	1,04
	$\pm 0,36$	$\pm 0,09$	$\pm 0,06$	$\pm 0,19$	$\pm 0,14$
	(51)			(25)	(22)



IV. DISKUSSION

pH-log PCO_2 -Äquilibrierungskurve

Die pH-log PCO_2 -Äquilibrierungskurven der untersuchten Blutproben entsprachen im CO_2 -Druckbereich zwischen 4,0 und 8,0 kPa (30 und 60 mmHg) ohne Ausnahme Geraden, die zugehörigen Korrelationskoeffizienten der log PCO_2 -pH-Beziehungen lagen zwischen -0.998 und -1,0. Nach Übertragung der Daten in das Siggaard-Andersen-Nomogramm wurden in allen Fällen normale Werte für den Basenüberschuß und die Standardbikarbonatkonzentration bestimmt. Da die Untersuchungen in der weit überwiegenden Mehrzahl im 3. Trimenon der Schwangerschaft (mittlere Schwangerschaftsdauer in beiden Gruppen 35 Wochen) durchgeführt wurden, können die Ergebnisse die Aussage von Lucius und Mitarbeitern (1970), daß die Standardbikarbonatkonzentration im Verlauf der Schwangerschaft abnimmt, nicht bestätigen. Ob dieser Befund auf den herabgesetzten Hämoglobingehalt der untersuchten Blutproben zurückzuführen ist, kann nicht entschieden werden. Nach Söndgen (1980) sind bei akuter Blutungsanämie der Basenüberschuß und die Standardbikarbonatkonzentration des Blutes erhöht.

Die Steigung $-\text{dlog PCO}_2/\text{dpH}$ der ermittelten pH-log PCO_2 -Äquilibrierungskurven nahm mit sinkendem Hämoglobingehalt des Blutes ab. Dieser Befund steht in Einklang mit Ergebnissen experimenteller Untersuchungen von Siggaard-Andersen und Mitarbeitern (1960a, 1960b, 1962; zusammenfassende Darstellung: Siggaard-Andersen, 1974) und von v. Mengden und Mitarbeitern (1969) an Blutproben gesunder Versuchspersonen, deren Hämoglobingehalt durch die Zugabe von Plasma auf erniedrigte Werte eingestellt wurde.



Die Befunde entsprechen weiterhin Untersuchungsergebnissen bei akuter Blutungsanämie (Söndgen, 1980). Da der Normalwert für die Steigung der pH-log PCO_2 -Äquilibriumskurven des vollständig oxygenierten Blutes von den verschiedenen Untersuchern unterschiedlich angegeben wird, ist die Bewertung der vorliegenden Ergebnisse erschwert. Für das normale Blut mit einer Hämoglobinkonzentration von $15 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ beträgt die Steigung $-\text{dlog PCO}_2/\text{dpH}$ der pH-log PCO_2 -Äquilibriumskurven bei $\text{SO}_2 = 100 \%$ und $t = 37^\circ \text{ C}$ nach Siggaard-Andersen (1974) 1,57, nach von Mengden und Mitarbeitern (1969) 1,61 und nach Castaing und Pocidallo (1979) 1,73. Im Blut junger Erwachsener mit einem mittleren Hämoglobingehalt von $15,9 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ fand Grote (1971) unter gleichen Bedingungen im Mittel eine Steigung der pH-log PCO_2 -Äquilibriumskurven von 1,66. Ermittelt man mit Hilfe des Siggaard-Andersen-Nomogrammes für die Hämoglobinkonzentrationen der beiden Untersuchungsgruppen von 10,0 und $11,4 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ die zugehörige pH- PCO_2 -Abhängigkeit im Blut, so ergeben sich Äquilibriumskurven mit Steigungen von 1,41 und 1,44. Beide Werte liegen unter den direkt bestimmten Werten von 1,465 und 1,502. Um die vorliegenden Ergebnisse auch mit den Befunden der übrigen Autoren vergleichen zu können, wurden unter der Annahme eines linearen Zusammenhanges zwischen der Steigung der Äquilibriumskurve und dem Hämoglobingehalt an Hand der direkt bestimmten Werte die bei den Hämoglobinkonzentrationen von 15 und $15,9 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ zu erwartenden Steigungen berechnet. Mit 1,60 bzw. 1,62 ergaben sich Werte, die sich gut in die Reihe der vorliegenden Meßwerte einordnen.



Haldane-Effekt

Nach einer Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration des Blutes nimmt der Einfluß von O_2 -Sättigungsänderungen auf den pH-Wert des Blutes ab. Bei einem PCO_2 von 5,333 kPa (40 mmHg) ist nach von Mengden und Mitarbeitern (1969) bei den vorliegenden mittleren Hämoglobinkonzentrationen von 10 und $11,4 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ mit pH-Differenzen zwischen dem desoxygenierten und dem oxygenierten Blut ($\Delta pH_{\text{deox-ox}}$) von 0,0235 und 0,0264 zu rechnen. Beide Werte stimmen sehr gut überein mit den direkt ermittelten Werten für $\Delta pH_{\text{deox-ox}}$ von 0.022 und 0.027. Unter den Bedingungen bei normaler Hämoglobinkonzentration und normalem Basenüberschuß ist mit einem $\Delta pH_{\text{deox-ox}}$ -Wert von ca. 0.034 zu rechnen. Nach Arczynska und Held (1971) und Karmann und Mitarbeitern (1971) betragen die Vergleichswerte für das normale Blut bei $BE = +10 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ 0,022 und bei $BE = -3,3 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ 0,045.

Die bestimmten Haldane-Koeffizienten entsprechen den Werten, die von verschiedenen Autoren an normalem und anämischem Blut ermittelt wurden (Bärtschi et al., 1970; Arczynska und Held, 1971; Karmann et al., 1971; Siggaard-Andersen und Salling, 1971; Söndgen, 1979). Nach Siggaard-Andersen (1974) beträgt der Haldane-Koeffizient des menschlichen Blutes bei $pH = 7,4$, $PCO_2 = 5,333 \text{ kPa}$ (40 mmHg) und einer mittleren 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten von $4,4 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ $-0,019 \text{ mmol pro g Hb}$ und $-0,31 \text{ mmol pro mmol Hb}_m$. Die geringe Differenz zwischen diesen Normalwerten und den von uns ermittelten Koeffizienten ist zum Teil auf die eingeschränkte Genauigkeit der indirekten Bestimmung von dcB' (B) aus dem Siggaard-Andersen-Nomogramm zurückzuführen. Zum anderen muß berücksichtigt werden, daß



unter den wichtigsten Einflußgrößen auf den Haldane-Koeffizienten die 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten erhöht war und entsprechend mit einer Zunahme des Koeffizienten zu rechnen ist (Siggaard-Andersen und Salling, 1971).

Konzentrationen von 2,3-DPG, ATP und anorganischem Phosphat

Die Bestimmung der 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten und der ATP-Konzentration des Blutes führte zu gegenüber der Norm erhöhten Werten (Bauer et al., 1976; Macdonald und Macdonald, 1977; Bille-Brahe und Rörth, 1979). Mit gleicher Methode bestimmten wir an 9 nicht-schwangeren Frauen eine mittlere 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten von $4,59 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ bzw. $0,93 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$ und eine mittlere ATP-Konzentration des Blutes von $0,51 \text{ mmol} \cdot \text{l Blut}^{-1}$ bzw. $1,22 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ bzw. $0,25 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$. Die Werte für beide Meßgrößen entsprechen den Normalwerten. Die Erhöhung der 2,3-DPG-Konzentration wie der ATP-Konzentration in den untersuchten Blutproben war größer als sie bei normaler Schwangerschaft beobachtet werden (Bauer et al., 1969; Rörth und Bille Brahe, 1971; Mac Lennan et al., 1976; Weiss et al., 1976; Macdonald und Macdonald, 1977; Bille-Brahe und Rörth, 1979). Als unmittelbare Folge dieser Veränderungen, die zum Teil auf die respiratorische Alkalose der Schwangeren zurückzuführen sind (zusammenfassende Darstellung: Duhm und Gerlach, 1974), tritt eine Abnahme der O_2 -Affinität des Blutes auf (Benesch und Benesch, 1967; Chanutin und Curnish, 1967; Bauer, 1974). Die im anämischen Blut von Schwangeren gemessenen Konzentrationen von anorganischem Phosphat entsprechen

dem Kontrollwert von $1,06 \text{ mmol} \cdot \text{l Plasma}^{-1}$. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Befunden von Rörth und Bille-Brahe (1971, 1979), die gleichfalls keine Veränderungen der Plasmakonzentration von anorganischem Phosphat während der Schwangerschaft nachweisen konnten.

Da trotz der signifikanten Zunahme der Konzentrationen von 2,3-DPG und ATP im anämischen Schwangerenblut die pH-log PCO_2 -Äquilibrierungskurven in Bezug auf ihre Steilheit wie ihre Lage den Normalkurven entsprachen, die bei vergleichbarer Hämoglobinkonzentration zu erwarten sind, kann aus den Befunden geschlossen werden, daß der Einfluß beider Veränderungen von untergeordneter Bedeutung für die pH- PCO_2 -Beziehung des Blutes ist. Zu einem vergleichbaren Schluß gelangte Duhm (1976), der nach Erhöhung der 2,3-DPG-Konzentration in den Erythrozyten keine signifikanten Veränderungen der pH- PCO_2 -Abhängigkeit im Blut beobachtete; lediglich bei pH-Werten $>7,0$ konnte er eine geringe Abnahme der Pufferkapazität der Erythrozyten nachweisen.



V. ZUSAMMENFASSUNG

An Blutproben von 29 Schwangeren mit einem Hämoglobin-gehalt $< 12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ wurde die Abhängigkeit des pH-Wertes im Plasma vom CO_2 -Druck bei vollständiger Oxygenation und vollständiger Desoxygenation unter den Bedingungen von 37°C bestimmt und die zugehörigen pH-log PCO_2 -Äquilibriumskurven ermittelt. An Hand der Äquilibriumskurven wurde der Haldane-Koeffizient berechnet und im Siggaard-Andersen-Nomogramm die Werte für den Basenüberschuß und die Standard-Bikarbonat-konzentration abgelesen. Zusätzlich wurden die Konzentrationen des Blutes von 2,3-DPG, ATP und anorganischem Phosphat gemessen. Die Untersuchungen wurden ergänzt durch die Bestimmung der Phosphatverbindungen in Blutproben mit vergleichbarem Hämoglobingehalt von weiteren 45 Schwangeren.

Die Untersuchungsergebnisse wurden nach der Größe des Hämoglobingehaltes der Proben in 2 Gruppen geteilt (Gruppe I: $\text{Hb} = 9,1$ bis $10,5 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$; Gruppe II: $\text{Hb} = 10,6$ bis $12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$). Im untersuchten CO_2 -Druckbereich entsprachen die bestimmten pH-log PCO_2 -Äquilibriumskurven ohne Ausnahme Geraden. Ihre Steigung $-\text{dlog PCO}_2 / \text{dpH}$ nahm mit fallendem Hämoglobin gehalt ab und betrug im Mittel $1,465$ ($\text{SO}_2=100\%$) und $1,440$ ($\text{SO}_2=0\%$) in der Gruppe I bzw. $1,502$ ($\text{SO}_2=100\%$) und $1,475$ ($\text{SO}_2=0\%$) in der Gruppe II. In allen Fällen lagen die Werte für den Basenüberschuß und die Standard-Bikarbonatkonzentration im Normalbereich. Bei $\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ betrug die mittlere Differenz zwischen den pH-Werten des desoxygenierten und des oxygenierten Blutes $0,022$ pH-Einheiten (Gruppe I) bzw. $0,027$ pH-Einheiten (Gruppe II). Für die zugehörigen Haldane-Koeffizienten ergaben sich die Werte $-0,018$ (mmol/g Hb) und $-0,019$ (mmol/g Hb).

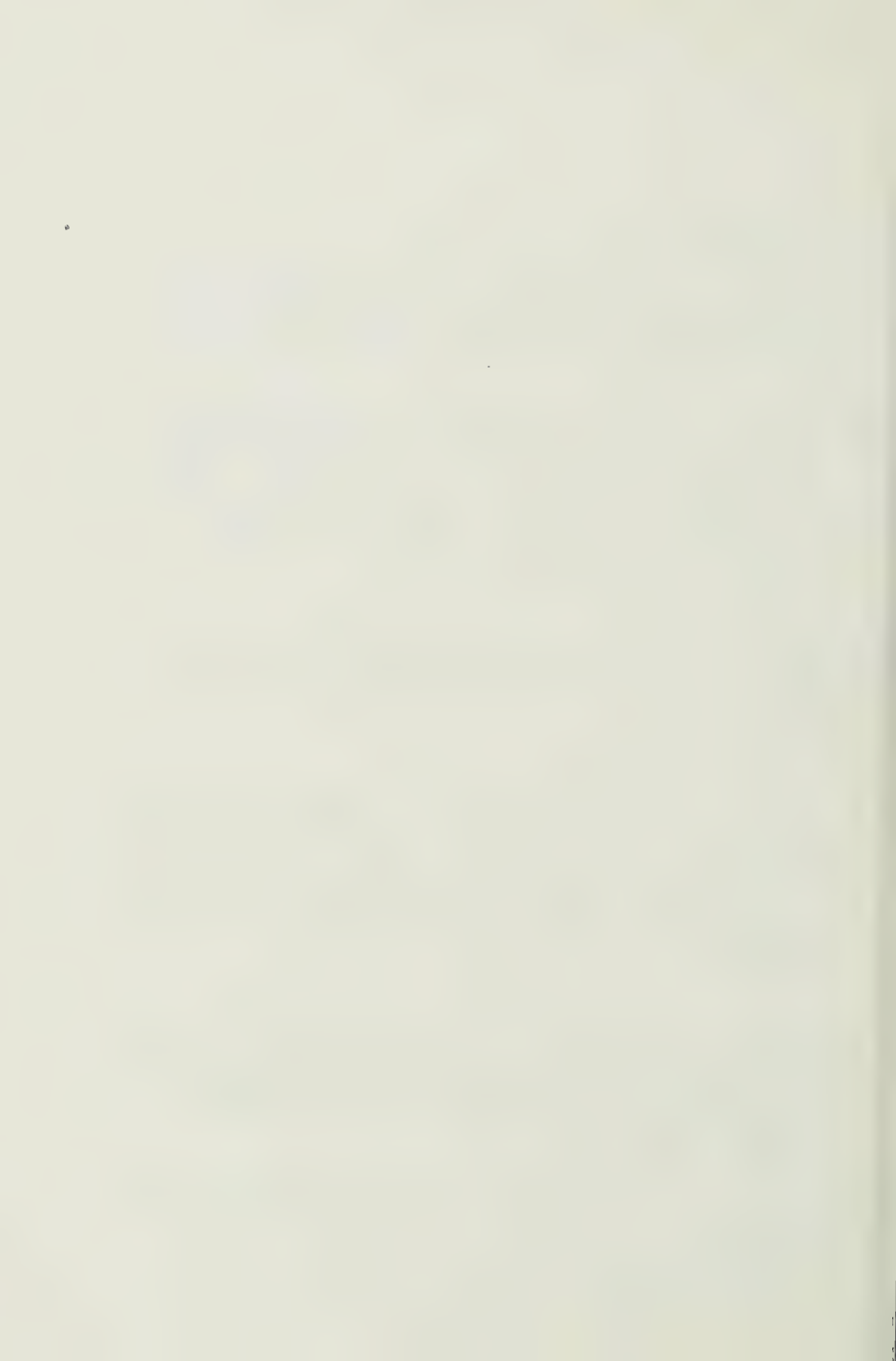


Die Konzentrationen von 2,3-DPG und ATP der Blutproben waren signifikant gegenüber Normalwerten erhöht, ihre Mittelwerte betrugen 1,18 und 0,33 mol pro mol Hb in der Gruppe I sowie 1,09 und 0,28 mol pro mol Hb in der Gruppe II. Die Konzentrationen der anorganischen Phosphatverbindungen im Plasma lagen mit 1,10 und $1,04 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ in beiden Gruppen im Normalbereich.

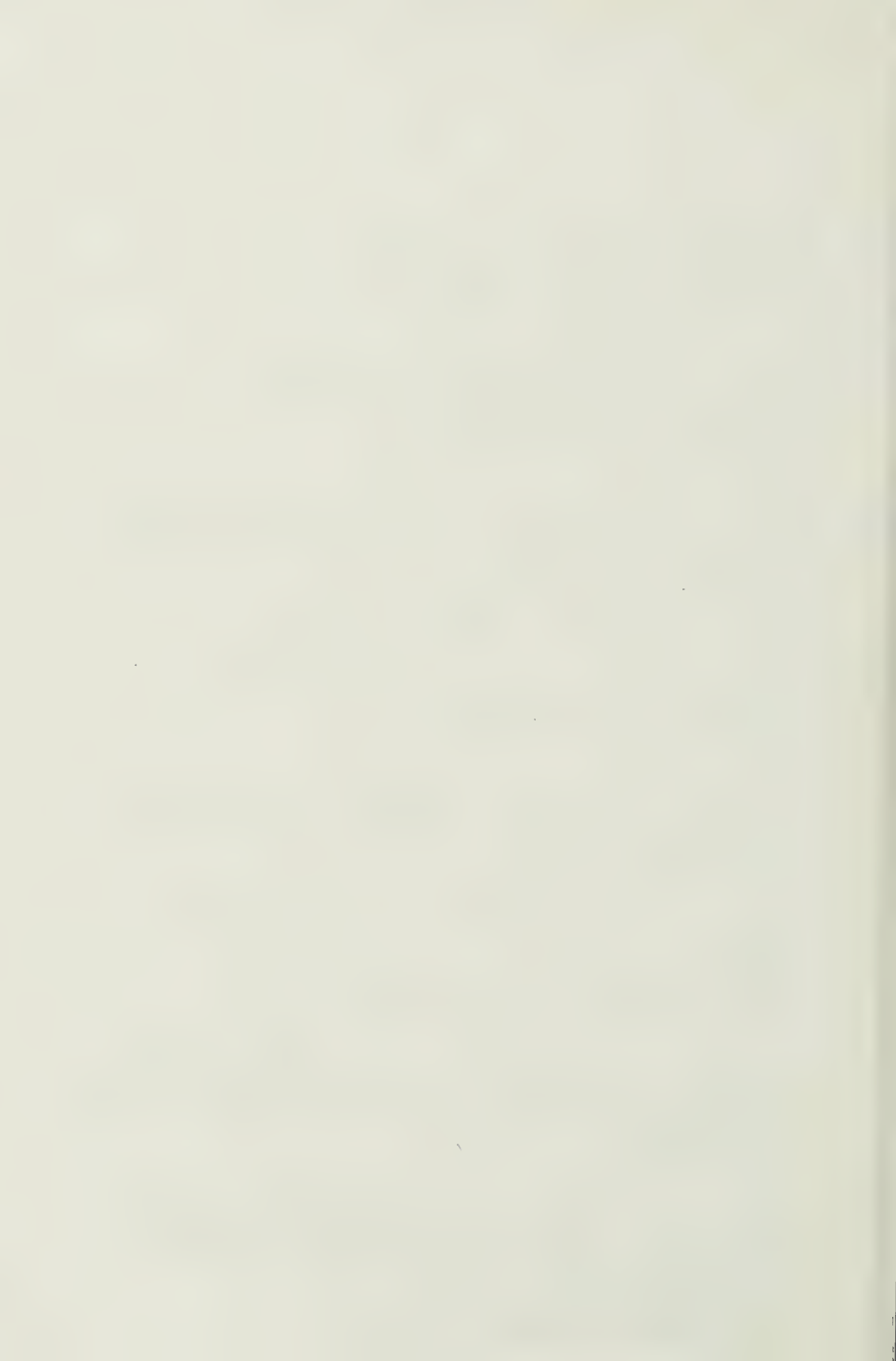


VI. LITERATUR

1. Arczynska, W., Held, D.R. (1971): The amount of H^+ released on iso-pH oxygenation of human whole blood. *Respir. Physiol.* 12: 7-16
2. Astrup, P. (1956): A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in "separated" plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mmHg). *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 8: 33-43
3. Astrup, P., Jørgensen, K., Siggaard-Andersen, O., Engel, K. (1960) : The acid-base-metabolism, a new approach. *Lancet* i: 1035-1039
4. Astrup, P., Hellung-Larsen, P., Kjeldsen, K., Mellemgaard, K. (1966) : The effect of tobacco smoking on the dissociation curve of oxyhemoglobin. Investigations in patients with occlusive arterial diseases and in normal subjects. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 18: 450-457
5. Bärtschi, F., Haab, P., Held, D.R. (1970): Reliability of blood P_{CO_2} measurements by the CO_2 -electrode, the whole-blood CCO_2/pH method and the Astrup method. *Respir. Physiol.* 10: 121-131
6. Bates, R.G. (1973): Determination of pH. Theory and practice. New York: Wiley and Sons



7. Bauer, Ch. (1974): On the respiratory function of hemoglobin.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 70: 1-31
8. Bauer, Ch., Ludwig, M., Ludwig, I., Bartels, H. (1969): Factors governing the oxygen affinity of human adult and foetal blood.
Respir. Physiol. 7: 271-277
9. Benesch, R., Benesch, R.E. (1967): The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 26: 162-167
10. Bille-Brahe, N.E., Rörth, M. (1979): Red cell 2,3-diphosphoglycerate in pregnancy.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58: 19-21
11. Braunitzer, G., Hilse, K., Rudloff, V., Hilschmann, N. (1964): The hemoglobin
Adv. Protein Chem. 19: 1-71
12. Brodda, K. (1975): Zur Theorie des Säure-Basen-Haushalts von menschlichem Blut.
Funktionsanalyse biologischer Systeme, Bd.2
13. Castaing, M., Pocidalo, J.J. (1979): Temperature and acid-base status of human blood at constant and variable CO₂ content.
Respir. Physiol. 38: 243-256
14. Chanutin, A., Curnish, R.R. (1967): Effect of organic and inorganic phosphate on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch. Biochem. Biophys. 121: 96-102

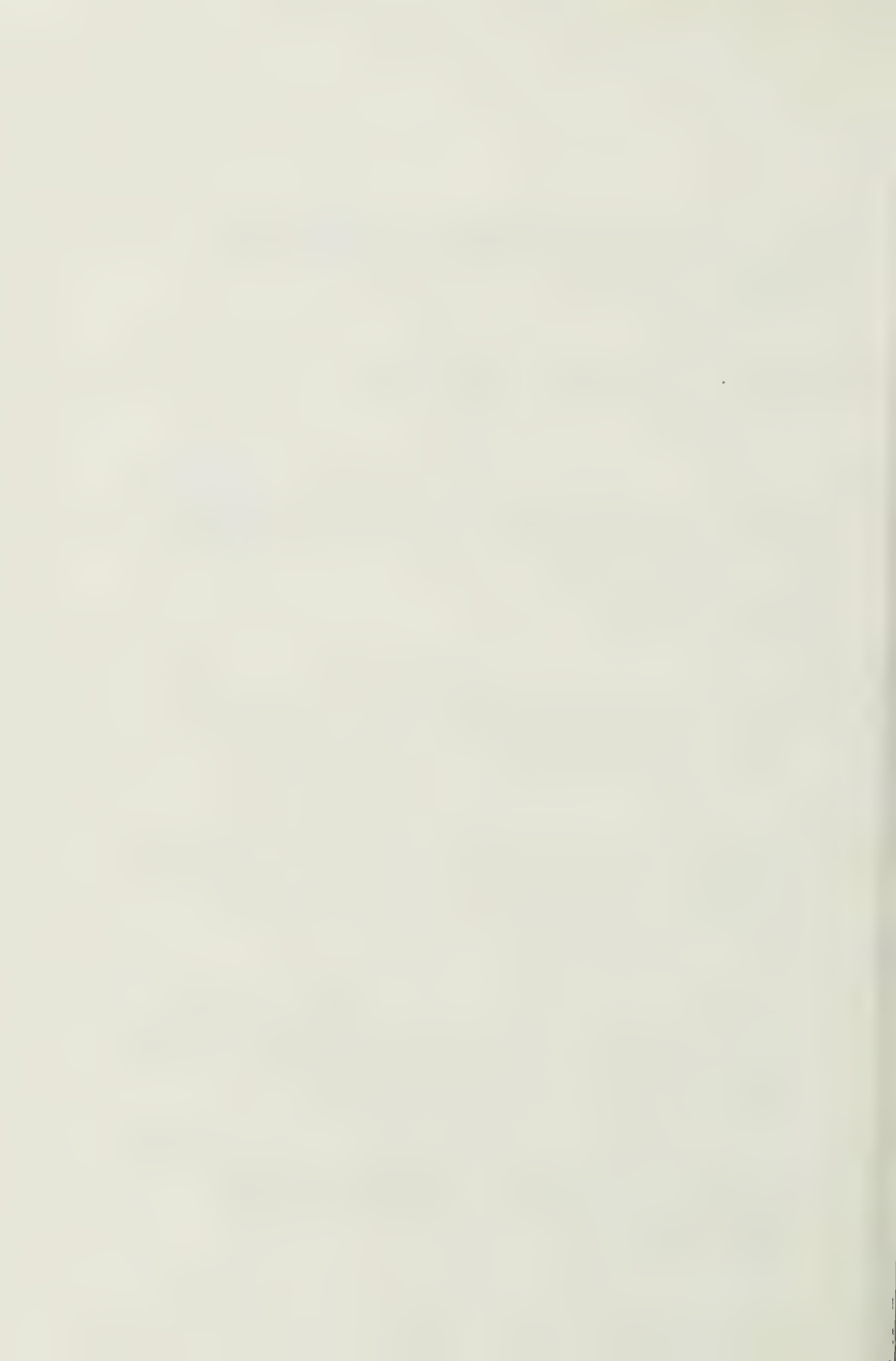


15. Döring, G.K., Loeschcke, H.H. (1950): Atmung und Säure-Basengleichgewicht in der Schwangerschaft. Pflügers Arch. 249: 437-451
16. Duhm, J. (1976): Influence of 2.3-diphosphoglycerate on the buffering properties of human blood. Role of the red cell membrane. Pflügers Arch. 363: 61-67
17. Duhm, J., Gerlach, E. (1974): Metabolism and function of 2.3-diphosphoglycerate in red blood cells. In: The human red cell in vitro. Greenwalt, T.J., Graham, A.J. (eds.), pp. 111-152
New York, London: Grune und Stratton
18. Eaton, J.W., Brewer, G.J. (1968): The relationship between red cell 2.3-diphosphoglycerate and levels of hemoglobin in the human.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 61: 756-760
19. Fleming, A.F. (1975): Haematological changes in pregnancy.
Clin. Obstet. Gynaecol. 2: 269-283
20. Gerlach, E., Deuticke, B. (1963): Eine einfache Methode zur Mikrobestimmung von Phosphat in der Papierchromatographie.
Biochem. Z. 337: 477-479
21. Goöd, W., Macdonald, H.N., Hauck, K.W., Wood, J.E. (1973): Haematological changes in pregnancy following ovulation-induction therapy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonwealth 80: 486-490

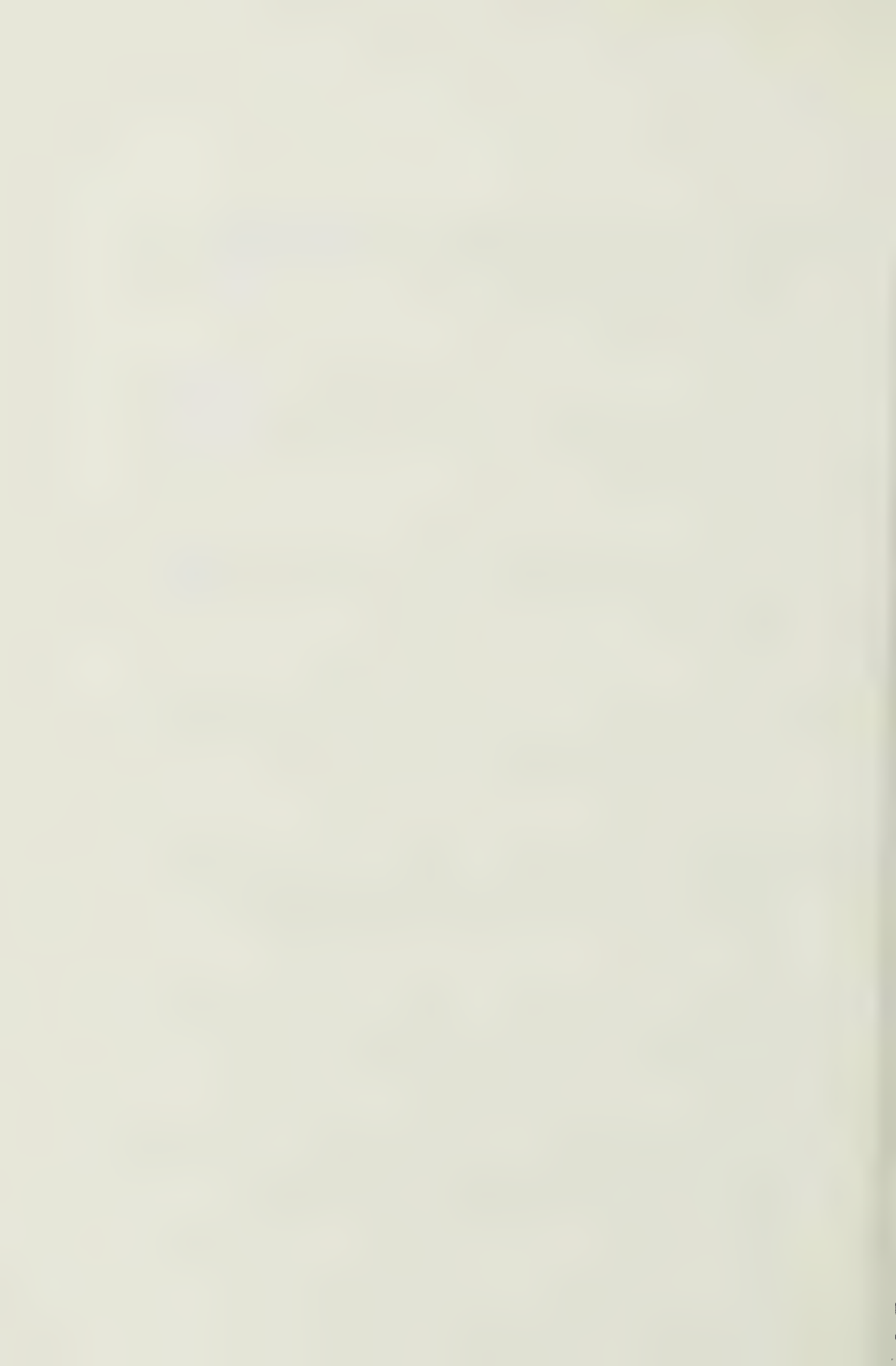
22. Grote, J. (1971): Atemgas-pH-Nomogramme für das normale menschliche Blut bei verschiedenen Temperaturen. In: Nomogramme zum Säure-Basen-Status des Blutes und zum Atemgastransport. Thews, G. (ed.). Anaesthesiologie und Wiederbelebung 53: 47-83
Berlin, Heidelberg, New York: Springer
23. Hellerstein, S., Bunthrarungroj, T. (1976): Effect of time and temperature on blood P_{50} and 2,3.-diphosphoglycerate measurements.
Clin. Chem. 22: 39-41
24. Hytten, F.E., Leitch, J. (1971): The physiology of human pregnancy.
Oxford: Blackwell Scientific Publications
25. Jaworek, D., Gruber, W., Bergmeyer, H.U. (1974): Adenosin-5'-triphosphat. Bestimmung mit 3-Phosphoglycerat-Kinase. In: Methoden der enzymatischen Analyse. Bergmeyer, H.U. (ed.), pp. 2147-2151
Weinheim: Chemie-Verlag
26. Karmann, U., Arczynska, W., Held, D.R. (1971): A contribution to the study of whole-blood Bohr effect in the alkaline range.
Respir. Physiol. 13: 1103-1107
27. Kelman, G.R., Coleman, A.J., Nunn, J.F. (1966): Evaluation of a microtonometer used with capillary glass pH-electrode.
J. Appl. Physiol. 21: 1103-1107
28. Lange, R.D., Dynesius, R. (1973): Blood volume changes during normal pregnancy.



29. de Leeuw, N.K.M., Lowenstein, L., Hsieh, Y.-S. (1966):
Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy.
Medicine 45: 291-315
30. Lim, V.S., Katz, A.J., Lindheimer, M.D. (1976):
Acid-base regulation in pregnancy.
Am. J. Physiol. 231: 1764-1770
31. Lucius, H., Gahlenbeck, H., Kleine, H.-O., Fabel, H.,
Bartels, H. (1970): Respiratory functions, buffer
systems, and electrolyte concentrations of blood
during human pregnancy.
Respir. Physiol. 9: 311-317
32. Maas, A.H.v., Heigst, A.N.P.v. (1961): A comparison
of the pH of arterial blood with arteriolized blood
from the ear-lobe with Astrup's microglass electrode.
Clin. Chem. Acta 6: 31-33
33. Macdonald, R.G., Macdonald, N.H. (1977): Erythrocyte
2,3-diphosphoglycerate and associated haematological
parameters during menstrual cycle and pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 84: 427-433
34. Mac Lennan, A.H., Emerson, P.M., Hunter, D.J.S.,
Darley, J.H. (1976): Tissue oxygenation and red cell
2,3-diphosphoglycerate in normal and abnormal pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 83: 378-382
35. Mengden, H.-J.v., Schultehinrichs, D., Thews, G. (1969):
Dependence of plasma pH on oxygen saturation.
Respir. Physiol. 6: 31-33

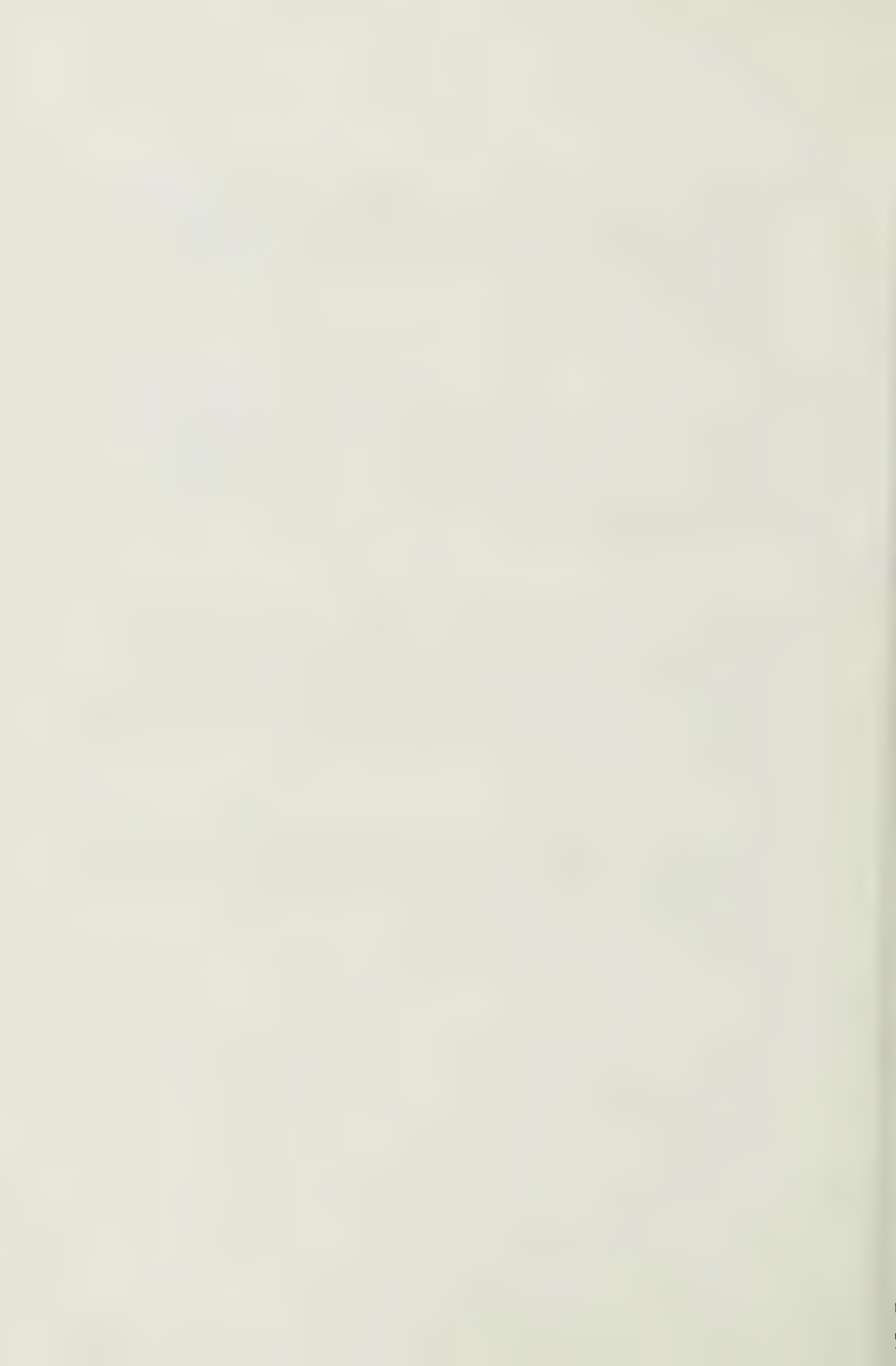


36. Michal, G. (1974): D-Glycerat-2.3-diphosphat. In:
Methoden der enzymatischen Analyse. Bergmeyer, H.U.
(ed.), pp. 1478-1483
Weinheim: Verlag Chemie
37. Pozsonyi, L., Csornai, A. (1975): Gestaltung der
Säure-Basenverhältnisse während der physiologischen
Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 97: 1353-1356
38. Rörth, M., Bille-Brahe, N.E., (1971): 2.3-diphospho-
glycerate and creatine in red cell during human
pregnancy.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 28: 271-276
39. Scholander, P.F. (1947): Analyzer for accurate esti-
mation of respiratory gases in 0.5 cm³ samples.
J. Biol. Chem. 167: 235-250
40. Siggaard-Andersen, O., Engel, K. (1960): A new
acid-base nomogram. An improved method for the calcu-
lation of the relevant blood acid-base data.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12: 177-186
41. Siggaard-Andersen, O. (1960): A grafic representation
of changes of the acid-base status.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12: 311-314
42. Siggaard-Andersen, O. (1962): The pH, log P_{CO₂} blood
acid-base nomogram revised.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 14: 598-604



43. Siggaard-Andersen, O., Salling, N. (1971): Oxygen-linked hydrogen ion binding of human hemoglobin. Effects of carbon-dioxide and 2.3-diphosphoglycerate. II. Studies on whole blood.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 27: 361-366
44. Siggaard-Andersen, O. (1974): The acid-base status of the blood.
Copenhagen: Munksgaard
45. Sjöstedt, S. (1962): Acidbase of arterial blood during pregnancy, at delivery, and in puerperium.
Am. J. Obstet. Gynecol. 84: 775-779
46. Söndgen, W. (1979): Die P_{CO_2} - pH Abhängigkeit im menschlichen Blut und ihre Beeinflussung durch die O_2 -Sättigung nach Herabsetzung der Hämoglobinkonzentration durch einen akuten Blutverlust.
Inauguraldissertation, Mainz
47. Thews, G., Fischer, W.M., Vogel, H.R. (1965): Der Gasaustausch in der menschlichen Placenta unter Berücksichtigung der wechselseitigen Abhängigkeit von O_2 - und CO_2 Transport.
Pflügers Arch. 286: 257-274
48. Torrance, J., Jacobs, P., Restrepo, A., Eschbach, J., Lenfant, C., Finch, C.A. (1970): Intraerythrocytic adaptation to anemia.
N. Engl. J. Med. 283: 165-169

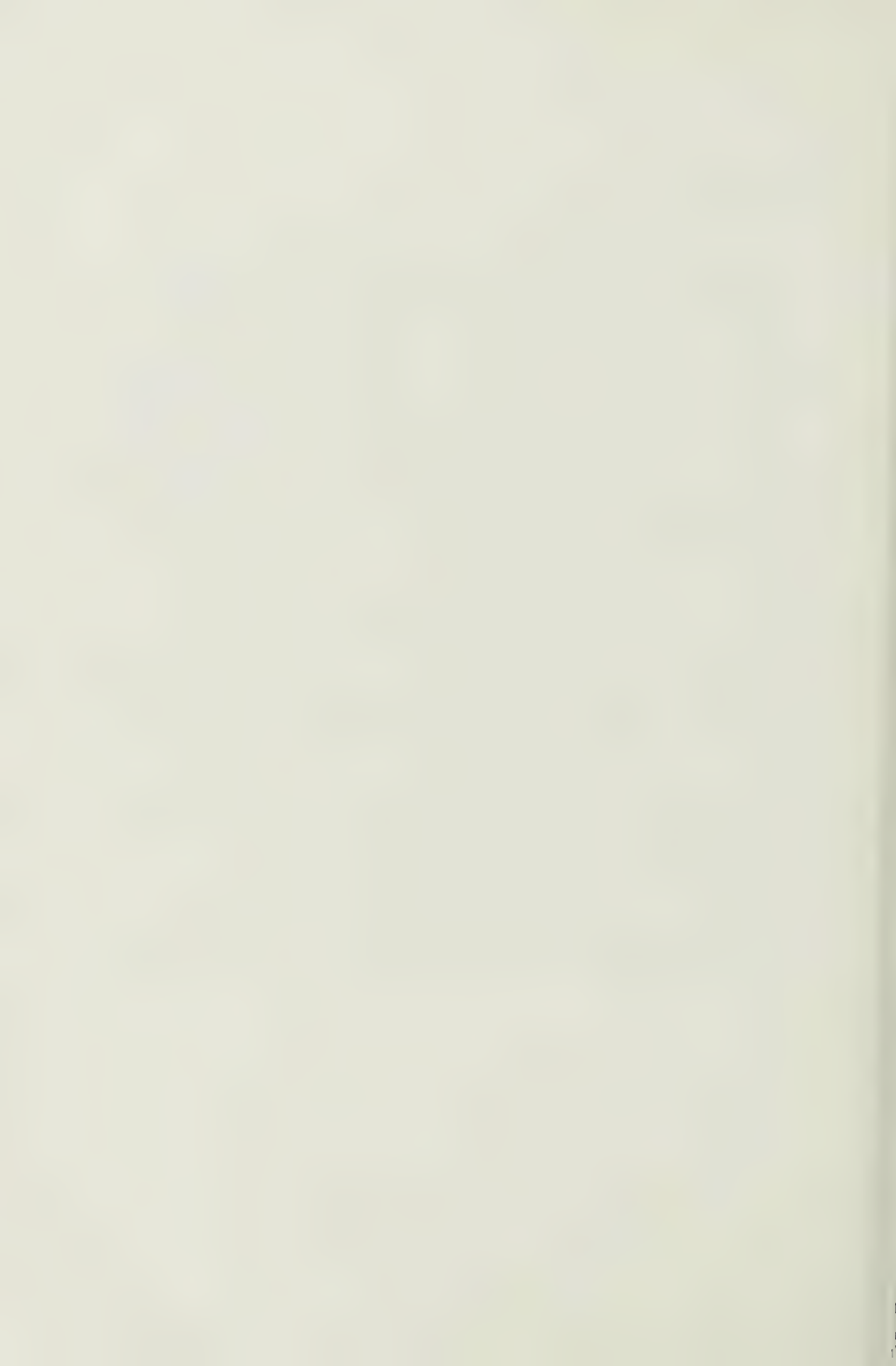
49. Valeri, C.R., Fortier, N.L. (1969): Red cell 2,3-diphosphoglycerate and creatine levels in patients with red cell mass deficits or with cardio-pulmonary insufficiency.
New Engl. J. Med. 281: 1452-1455
50. Van Slyke, D.D., Hiller, A., Weisiger, J.R., Cruz, W.O. (1946): Determination of carbon monoxide in blood and of total and active hemoglobin of carbon monoxide capacity. Inactive hemoglobin and methemoglobin contents of normal human blood.
J. Biol. Chem. 166: 121-148
51. Weiss, R.R., Roginsky, M.S., Mann, L.I., Melber, A., Bachorik, J., Tejani, N., Bhakthavathsalan, A., Evans, M.I. (1976): Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in normal and hypertensive gravid women and their newborn infants.
Am. J. Obstet. Gynecol. 124: 692-696
52. Zilversmith, D.B., Davis, K. (1950): Microdetermination of plasma phospholipids by trichloroacetic acid precipitation.
J. Lab. clin. Med. 35: 155-160



Lebenslauf

Am 26.10.1952 wurde ich als Sohn des Gärtners Peter Hermesdorf und seiner Frau Elisabeth, geb. Hammes, in Trier geboren. Ich habe zwei jüngere Schwestern. Im April 1959 wurde ich in die Volksschule Trier-Heiligkreuz aufgenommen. Von dort wechselte ich im Frühjahr 1963 auf das Max-Planck-Gymnasium in Trier, wo ich am 18.5.1971 die Reifeprüfung bestand. Im Oktober 1971 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Den vorklinischen Teil des Studiums absolvierte ich nach der alten Approbationsordnung. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im September 1972, die ärztliche Vorprüfung im März 1974 ab. Das medizinische Staatsexamen bestand ich entsprechend den Richtlinien der neuen Approbationsordnung in drei Abschnitten: März 1975, März 1977, Mai 1978. Am 22.5.1978 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Danach begann ich die Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin am Kreiskrankenhaus in Wittlich. Von November 1979 bis Januar 1981 war ich als Stabsarzt der Bundeswehr tätig.

Seit 1975 bin ich mit der Krankengymnastin Monika Hermesdorf, geb. Schmidgen, verheiratet. Wir haben zwei Töchter.



Herrn Dr.A.Abdelhamid, Frau J.Wolff und Frau M.Krüger-Biegner danke ich für die Unterstützung bei der Bestimmung der Konzentrationen organischer Phosphatverbindungen im Blut, bei der Analyse der benutzten Gasgemische und bei der Anfertigung der Graphiken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof.Dr.Dr.J.Grote für Anregungen, Rat und Hilfe bei der Durchführung und der Abfassung der Arbeit.



